Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Ueber die Resorption von Sauerstoff durch die Haut

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von

Philipp A. Cavelti
aus Sagens in Bern

Bern 1941
Buchdruckerei Zimmermann & Cie. AG.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Ueber die Resorption von Sauerstoff durch die Haut

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von

Philipp A. Cavelti
aus Sagens in Bern

Bern 1941
Buchdruckerei Zimmermann & Cie. AG.

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Emil Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 20. November 1940.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:

Bluntschli.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Ueber die Resorption von Sauerstoff durch die Haut.

Am Berner pharmakologischen Institut wurden seit Jahren Untersuchungen über die Penetrationsfähigkeit verschiedener Stoffe durch die Haut ausgeführt, und zwar unter Zuhilfenahme eines Rezipienten, der gasdicht auf die Haut gebracht wird und sich leicht füllen und entleeren lässt. Dieser Apparat ist schon oft geschildert worden, sodass ich auf seine Konstruktion nicht mehr genauer einzutreten brauche. Er hat den Vorteil, eine gleichzeitige Einatmung der auf ihre Penetrationsfähigkeit untersuchten Substanzen unmöglich zu machen, ferner die Substanzen gänzlich gegen ihre Umgebung abzudichten und eine quantitative Bestimmung der resorbierten Stoffe mit aller wünschenswerten Genauigkeit an ihrer Abnahme im Rezipienten zu gestatten.

Mit Bezug auf die Gase wurde im Institut, wie übrigens vorher schon von *Hediger,* der Durchtritt von Kohlensäure durch die Haut mit Bestimmtheit festgestellt und quantitativ gemessen, ebenso der Austritt der Kohlensäure von innen nach aussen, der durch *Willbrandt* und andere Autoren schon festgestellt worden war.

Auch die Aufnahme von Schwefelwasserstoff wurde im pharmakologischen Institut quantitativ genau ermittelt. Dagegen scheint die Aufnahme und die eventuelle Abgabe von Sauerstoff durch die Haut, trotzdem sie schon von verschiedenen Autoren untersucht worden war, noch nicht mit der genügenden Sicherheit festgestellt.

Die Arbeit von *Laskowski,* « Ueber die Sauerstoffaufnahme durch die Haut beim Frosche »[1]) braucht nicht näher besprochen zu werden, da bei der Froschhaut Verhältnisse vorliegen, die sich bei der menschlichen Haut nicht vorfinden. Es sei hier nur erwähnt, dass die Aufnahme dem Partialdruck entsprechend war, und dass bei steigender Temperatur die Resorption herabgesetzt wurde.

[1]) Ref. Berichte über d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. Bd. 57, S. 755.

Die andern Arbeiten stammen von Goldschmidt und McGlone.[2]) Diese Autoren konstatierten, dass bei Kreislaufstörungen im Arm Cyanose ausbleiben kann, wenn er sich in einer Sauerstoffatmosphäre befindet. Auch fanden sie, dass nach Aufhebung der Stauung die sonst immer eintretende Hyperämie ausblieb. Ausserdem erwies sich der Sauerstoffgehalt des Hautblutes in einer Sauerstoffatmosphäre höher als in einer von Stickstoff.

Die Angaben über die Capillarerweiterung sind widerstreitend. Teilweise wird von einer Dilatation der Hautgefässe, teilweise von einer aktiven Erweiterung der Capillaren geredet, beide Male ohne sichere Grundlage.

Meine mit dem Bürgi'schen Apparat vorgenommenen Versuche wurden alle am Menschen durchgeführt.

Der oben erwähnte von Prof. Bürgi konstruierte Apparat ist ein halbkugeliges Gefäss aus Glas mit umgebogenem flachem Rand, das auf seiner Kuppe zwei als Ein- und Ausflussrohr funktionierende Tubuli mit Glashahnen trägt (Fig. 1). Dieses Gefäss lässt sich mit Hilfe von Abdichtungsmitteln wie Wachs, Paraffin und Klebstoffen so auf die Haut befestigen, dass von der Lösung nichts entweichen kann.

Wie oben angedeutet, verwendeten wir den Sauerstoff in gelöster Form, und zwar in destilliertem Wasser. Zu diesem Zwecke leiteten wir Sauerstoffgas aus einer Bombe durch das Wasser. Durch Variation der Durchleitungsdauer des Sauerstoffs konnten wir die Konzentration verändern. Ein Teil der Lösung diente zur Bestimmung des Sauerstoffgehaltes vor dem Versuch. Dies geschah nach der Methode von L. W. Winkler mit folgendem Prinzip:

Der gelöste Sauerstoff oxydiert Manganhydroxydul zu manganiger Säure

$$2\ Mn(OH)_2 + O_2 \longrightarrow 2\ H_2MnO_3$$

---

[2]) *Goldschmidt Samuel und Bartgis McGlone:* Oxygen absorption through skin. Effect upon the vascular reaction to stasis and to histamine. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. Bd. 29, S. 827.

McGlone B., Goldschmidt S. und Donal J. S.: Oxgen absorption through the skin. Amer. J. Physiol. Bd. 109, S. 72.

Goldschmidt S. und McGlone B.: Effect of Oxygen absorbed through the skin upon the vascular reaction to stasis and to histamine. Amer. J. Physiol. Bd. 109, S. 42.

Schema des zur Messung der Resorption dienenden Apparates

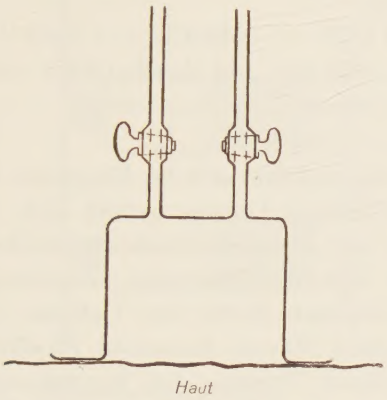


Fig. 1.

Anordnung zur gleichzeitigen Füllung des auf der Haut aufgeklebten Apparates und der zur Bestimmung der Anfangskonzentration dienenden Pipette

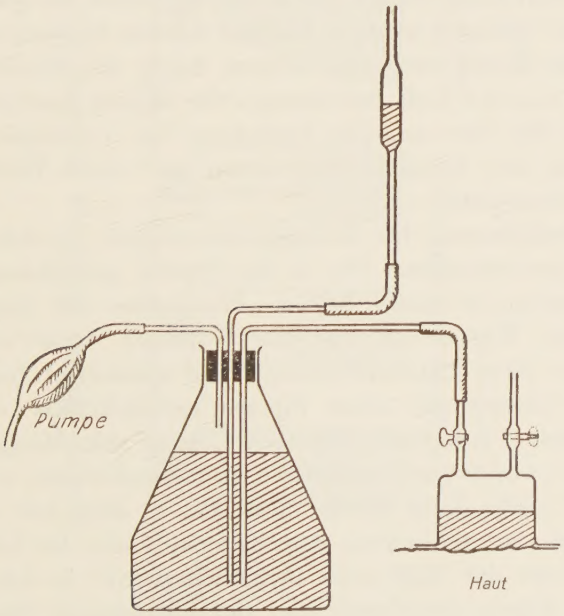


Fig. 2.

Letztere setzt sich mit Salzsäure zu Manganchlorür um, wobei Chlor frei wird

$$H_2MnO_3 + 4\ HCl \longrightarrow MnCl_2 + 3\ H_2O + Cl_2$$

Aus Jodkali wird das Jod durch Chlor verdrängt und mit Natriumthiosulfat titriert

$$2\ KJ + Cl_2 \longrightarrow 2\ KCl + J_2$$

Die Ausführung gestaltet sich im Einzelnen folgendermassen:

Die sauerstoffhaltige Lösung befand sich in einem Erlenmeyerkolben, der mit einem dreifach durchbohrten Gummistopfen entsprechend drei durchgehenden Glasröhren versehen war. Eine der beiden bis zum Boden des Gefässes reichenden Glasröhren war mit einer 20 ccm fassenden Pipette in Verbindung, die zweite mit einem Tubulus des Versuchsapparates. An der dritten, nur bis unter den Stopfen reichenden Glasröhre war eine Gummiballonpumpe angebracht (Fig. 2). Dadurch konnte die Versuchslösung gleichzeitig in beide Gefässe getrieben werden. Die Lösung in der Pipette diente zur Bestimmung der Konzentration von Sauerstoff beim Beginn des Versuchs. Durch die gleichzeitige Füllung der beiden erwähnten Gefässe wurden Fehlerquellen vermieden, die hätten entstehen können durch das Eindringen von Sauerstoff aus der Luft beziehungsweise dessen Austritt aus der Lösung in der Zeit zwischen Entnahme von Versuchslösung zur Bestimmung der Anfangskonzentration und deren Einfüllung in den Versuchsapparat.

Die Bestimmung der Anfangskonzentration geschah im Einzelnen folgendermassen: Die in die Pipette getriebenen 20 ccm Lösung wurden in einem 100 ccm-Messkolben mit abgekochtem destilliertem Wasser auf 100 ccm verdünnt. Dann wurde mit 1 ccm einer 33% Natriumhydroxyd und ebensoviel Jodkali enthaltenden Lösung mit einer Pipette unterschichtet und überschichtet mit 1 ccm einer 5%-igen Lösung von Manganchlorür. Das Gefäss wurde ganz aufgefüllt und verschlossen, sodass sich keine Luft mehr darin befand. Das musste alles sehr rasch geschehen, um zu verhindern, dass Sauerstoff aus der Lösung entwich oder aus der Luft noch mehr Sauerstoff in Lösung ging. Erst jetzt wurde geschüttelt und der entstehende Niederschlag durch Zugabe von ca. 1 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst. Nun wurde mit einer $^1/_{10}$ normalen Natriumthiosulfatlösung unter

Schema der zur Erhaltung O_2-freien Wassers dienenden Versuchsanordnung

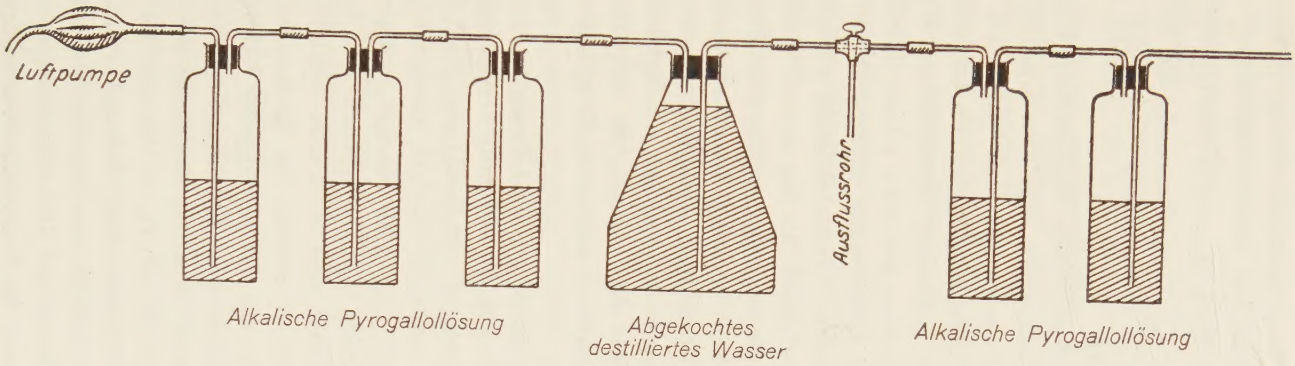


Fig. 3.

Zusatz von einem Tropfen Stärkelösung titriert. Folgende einfache Rechnung ergibt den Sauerstoffgehalt:

1 ccm $Na_2S_2O_3 = 0{,}0008$ g $O_2 = 0{,}56$ ccm O_2 bei 0^0C und 760 mm.

Nach Abschluss des Versuchs wurde die im Versuchsapparat befindliche Lösung in der gleichen Weise auf ihren Gehalt an Sauerstoff untersucht.

Bezüglich des abgekochten destillierten Wassers mussten bestimmte Vorsichtsmassregeln ergriffen werden, denn bei jeder Berührung dieses Wassers mit Luft hätte sich Sauerstoff darin lösen können. Wir konstruierten deshalb folgende Anlage (Fig. 3): Zur Aufnahme des gekochten destillierten Wassers diente ein grosser Erlenmeyerkolben mit etwa 2 Liter Inhalt. Er trug mittels Gummistopfen zwei Ableitungen, deren eine mit drei hintereinanderstehenden alkalische Pyrogalollösung enthaltenden Waschflaschen in Verbindung stand. An der ersten Waschflasche sass eine Pumpe. So wurde die zur Austreibung des Wassers eingepumpte Luft ihres Sauerstoffs beraubt, bevor sie mit dem Wasser in Berührung kam. Die andere Ableitung diente zum Abfluss des ausgepumpten Wassers und war mit einem Glashahn versehen.

Zur Verifikation der Genauigkeit der Methode wurde der Versuchsapparat zunächst auf einer Glasplatte befestigt.

Versuch Nr. 1. Apparat auf der Glasplatte.
20 ccm der Ausgangslösung ergaben einen Titrationswert von 0,810 ccm $Na_2S_2O_3$
1 ccm n/10 $Na_2S_2O_3$ entspricht 0,56 ccm O_2
0,81 ccm n/10 $Na_2S_2O_3$ entsprechen $0{,}56 \times 0{,}81 = 0{,}4536$ ccm O_2. 100 ccm der Ausgangslösung enthalten also $5 \times 0{,}4536 = 2{,}2680$ ccm O_2. Nach 1 Stunde wurde die Endkonzentration bestimmt:
20 ccm der im Apparat befindlichen Lösung ergaben einen Titrationswert von 0,812 ccm $Na_2S_2O_3$
Nach derselben Rechnung wie oben entspricht das 2,2736 ccm O_2 in 100 ccm der Lösung.
Differenz der Anfangs- und Endkonzentration $-0{,}0056$ ccm O_2 Da bei allen Versuchen die Werte auf 100 ccm bezogen sind, kann man sie auch in Volumenprozenten ausdrücken.

Versuch Nr. 2. Apparat auf der Glasplatte.

Anfangskonzentration	2,3828	Vol % O_2
Endkonzentration	2,3764	»
Differenz	— 0,0064	»

Es folgen nun einige Versuche mit abgekochtem destilliertem Wasser als Versuchslösung, um eine eventuelle Ausscheidung von Sauerstoff durch die Haut auszuschliessen. Für diese Versuche wurde in allen gebrauchten Gefässen zuerst die Luft durch Einleiten von Kohlendioxyd verdrängt.

Versuch Nr. 3. Apparat 1 Stunde auf der Haut des Vorderarms (volar). Versuchslösung abgekochtes destilliertes Wasser.

Anfangskonzentration	0,0672	Vol % O_2
Endkonzentration	0,0724	»
Differenz	— 0,0052	»

Versuch Nr. 4. Abgekochtes Wasser $1^1{}_2$ Stunden auf Vorderarm.

Anfangskonzentration	0,0281	Vol % O_2
Endkonzentration	0,0340	»
Differenz	— 0,0061	»

Versuch Nr. 5. 3 Stunden auf dem Vorderarm. Versuchslösung wiederum abgekochtes destilliertes Wasser.

Anfangskonzentration	0,0483	Vol % O_2
Endkonzentration	0,0412	»
Differenz	0,0071	»

Wie sich unten ergeben wird, liegen diese Differenzen gerade an der Fehlergrenze.

Die folgenden Versuche zeigen nun die Verhältnisse bei Verwendung von stärker sauerstoffhaltigem Wasser als Versuchslösung:

Versuch Nr. 6. 1 Stunde auf Vorderarm.

Anfangskonzentration	1,456	Vol % O_2
Endkonzentration	1,344	»
Differenz	0,112	»

Versuch Nr. 7. $1^1/_2$ Stunden auf Vorderarm.

Anfangskonzentration	1,672	Vol % O_2
Endkonzentration	1,435	»
Resorbiert wurden	0,237	»

Versuch Nr. 8. 3 Stunden auf Vorderarm.

Vor dem Versuch	1,316	Vol % O_2
Nach dem Versuch	1,092	»
Resorbiert wurden	0,224	»

Versuch Nr. 9. Apparat 1 Stunde auf dem Vorderarm.

Anfangskonzentration	2,556	Vol % O_2
Endkonzentration	2,352	»
Differenz	0,204	»

Versuch Nr. 10. 1 Stunde auf Vorderarm.

Vorher	2,520	Vol % O_2
Nachher	1,960	»
Resorbiert	0,560	»

Versuch Nr. 11.

Vor dem Versuch	2,716	Vol % O_2
Nachher	1,988	»
Resorbierte Menge	0,728	»

Versuch Nr. 12. 3 Stunden auf dem Vorderarm.

Anfangskonzentration	2,044	Vol % O_2
Endkonzentration	1,848	»
Differenz	0,196	»

Versuch Nr. 13. 1 Stunde auf Vorderarm.

Anfangskonzentration	3,640	Vol % O_2
Endkonzentration	2,240	»
Differenz	1,400	»

Versuch Nr. 14. $1^3/_4$ Stunden auf Vorderarm.

Anfangskonzentration	3,164	Vol % O_2
Endkonzentration	2,436	»
Differenz	0,728	»

Versuch Nr. 15. 3 Stunden auf dem Vorderarm.

Vorher	3,080	Vol % O_2
Nachher	2,228	»
Resorbiert	0,852	»

Versuch Nr. 16. 3 Stunden auf Vorderarm.

Zu Beginn des Versuchs	3,528	Vol % O_2
Am Ende	2,604	»
Resorbiert	0,924	»

Versuch Nr. 17. 3 Stunden.

Anfangskonzentration	3,752	Vol % O_2
Endkonzentration	2,604	»
Differenz	1,148	»

Versuch Nr. 18. $1^1/_2$ Stunden.

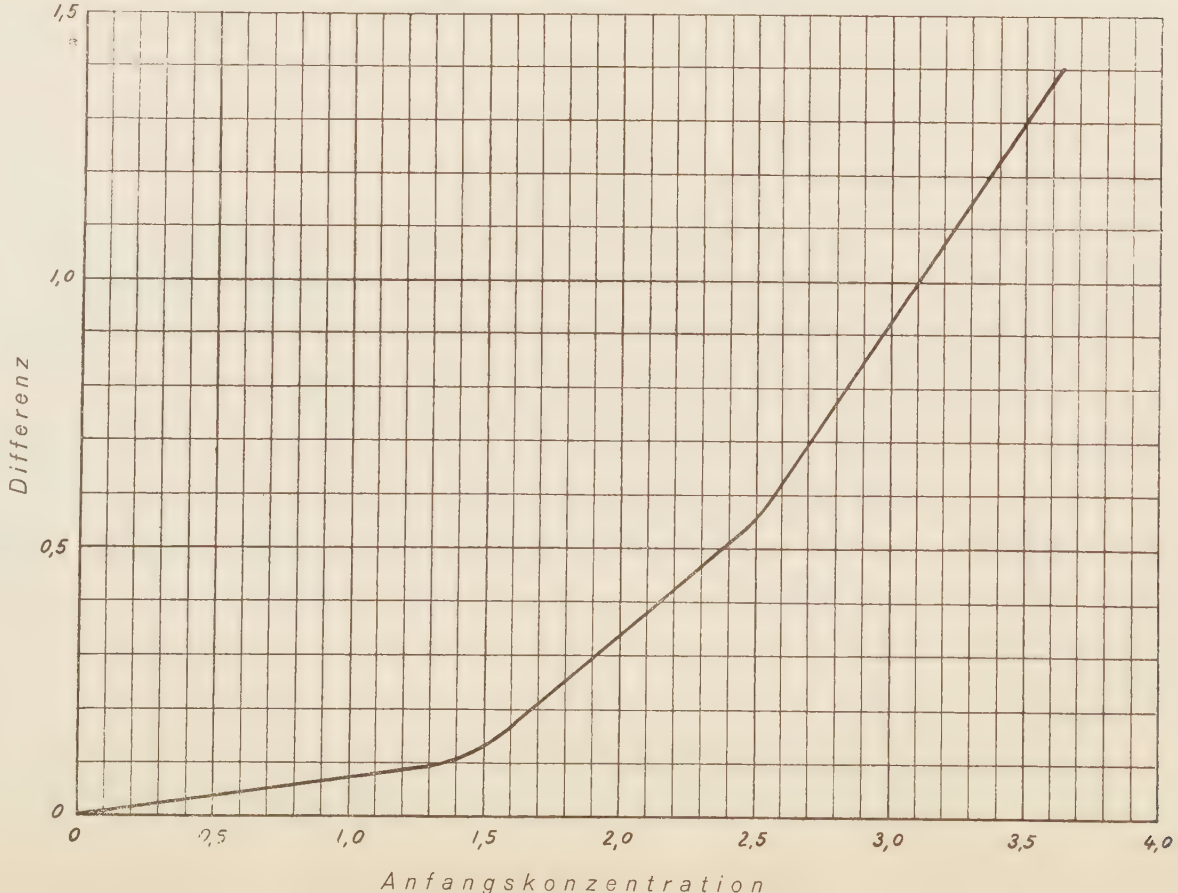
Anfangs	4,116	Vol % O_2
Am Ende	3,332	»
Resorbiert	0,784	»

Die Titration des Jods mit Natriumthiosulfat geschah mit einer Mikrobürette, die auf Hunderstel ccm geeicht war. Die Fehlergrenze liegt somit bei 0,01 ccm n 10 $Na_2S_2O_3$. Dies entspricht einer Sauerstoffmenge von 0,0056 ccm = 0.008 mg. Bei den oben angegebenen Resultaten beginnt also die Fehlergrenze bei der dritten Dezimale. Die zur Kontrolle der richtigen Ausführung der Experimente bestimmten Versuche 1 bis 5 ergaben also Resultate, die die Fehlergrenze nicht überschreiten.

Um sich einen bessern Begriff von der Resorptionsgrösse machen zu können, ist es interessant, die Resorption bezogen auf die ganze Körperoberfläche zu berechnen und sie in Beziehung zu bringen mit der Sauerstoffaufnahme durch die Lungen: Der zur Messung der Resorption verwendete Apparat besitzt eine Grundfläche von 3,5 cm Durchmesser. Die resorbierende Fläche der Haut hat somit eine Ausdehnung von 9,62 qcm. Nach der Formel von Dubois, Oberfläche = $\sqrt{\text{Gewicht}} \times \sqrt{\text{Länge}} \times 167.2$, beträgt sie bei einer Anfangskonzentration von 3.64 Vol% O_2, entsprechend Versuch Nr. 13, bezogen auf die Versuchsperson in einer Stunde 2787 ccm Sauerstoff. Bedenkt man, dass für die Versuchsperson berechnet, der Sauerstoffverbrauch pro Stunde in der Ruhe ungefähr 15 Liter beträgt, so würde in diesem Fall die Sauerstoffaufnahme durch die Haut sich auf 18,5% der Aufnahme durch die Lungen belaufen, vorausgesetzt natürlich, dass die Resorptionsverhältnisse überall an der Haut dieselben sind. Versuch Nr. 12 ergibt auf den ganzen Körper berechnet demgegenüber allerdings nur 0,34 Liter = 2,2% der Atmung.

Die graphische Darstellung der Sauerstoffaufnahme durch die Haut ergibt für die Versuche Nr. 6, 10, 11, 13 das auf Seite 12 stehende Bild.

Graphische Darstellung der Beziehungen zwischen Konzentration und Resorptionsgrösse
für die Versuche 6, 10, 11, 13 in Vol.%



Was die therapeutischen Möglichkeiten der Verwendung von Sauerstoff auf perkutanem Wege anbelangt, scheinen nach den bisherigen Erfahrungen von Goldschmidt und Glone in Verbindung mit den unsrigen, Versuche zur Unterstützung der Sauerstoffversorgung peripherer Gewebe bei allgemeinen und lokalen Zirkulationsstörungen (Herzinsuffizienz, Embolie und Thrombose von peripheren Gefässen etc.) gerechtfertigt. Dafür kommen vor allem Sauerstoffbäder. die ja viel verwendet werden, in Frage. Ihre Bedeutung wird durch die vorliegende Untersuchung stark gestützt.

Zusammenstellung der Versuche.

Kontrollversuche:

	Versuch Nr.	Anfangskonzentration in Vol.%	Endkonzentration in Vol.%	Differenz in Vol.%
Apparat auf Glasplatte	1	2,2680	2,2736	— 0,0056
	2	2,3828	2,3764	— 0,0064
Apparat auf Haut Versuchslösung: abgekochtes destill. Wasser	3	0,0672	0,0724	— 0,0052
	4	0,0281	0,0340	— 0,0061
	5	0,0483	0,0412	0,0071

Vollversuche:

Versuch Nr.	Anfangskonzentration in Vol.%	Versuchsdauer in Stunden	Endkonzentration in Vol.%	Differenz bzw. Resorbiertes in Vol.%	Resorbiertes in % der Ausgangslösung
6	1,456	1	1,344	0,112	7,0
7	1,672	1½	1,435	0,237	13,9
8	1,316	2½	1,092	0,224	17,0
9	2,556	1	2,352	0,204	7,9
10	2,520	1	1,960	0,560	20,2
11	2,716	1	1,988	0,728	26,7
12	2,0444	2½	1,848	0,196	9,6
13	3,640	1	2,240	1,400	38,4
14	3,164	1¾	2,436	0,728	23,0
15	3,080	2½	2,228	0,852	27,6
16	3,528	3	2,604	0,924	26,2
17	3,752	3	2,604	1,148	30,6
18	4,116	1½	3,332	0,784	19,0

Zusammenfassung.

Die percutane Penetrationsfähigkeit von Sauerstoff in wässriger Lösung wurde mit Hilfe eines gasdicht auf der Haut befestigten halbkugeligen Glasapparates gemessen.

Die Resultate ergaben, dass Sauerstoff in nicht unbeträchtlichen Mengen resorbiert wird, und zwar nimmt die resorbierte Menge mit steigender Konzentration der Versuchslösung im Vergleich zu dieser um ein Vielfaches zu, wobei allerdings starke individuelle Schwankungen beobachtet werden.